




# Эффективность телмисартана для лечения персистирующей почечной протеинурии у собак: двойное рандомизированное клиническое исследование

Бьянка Н. Лоренсу<sup>1</sup>  | Аманда Э. Коулман<sup>1</sup>  | Скотт А. Браун<sup>1,2</sup> |  
Чад В. Шмидт<sup>1</sup> | Макс С. Паркански<sup>1</sup> | Кейт Э. Криви<sup>1,3</sup> 

<sup>1</sup>Кафедра медицины и хирургии мелких животных, Колледж ветеринарной медицины, Университет Джорджии, Афины, Джорджия

<sup>2</sup>Кафедра физиологии и фармакологии, Колледж ветеринарной медицины, Университет Джорджии, Афины, Джорджия

<sup>3</sup>Департамент клинических наук о мелких животных, Колледж ветеринарной медицины и биомедицинских наук, Техасский университет A&M, Колледж-Стейшн, Техас

## Переписка

Бьянка Н. Лоуренсо, кафедра медицины и хирургии мелких животных, Университет Джорджии, ветеринарный медицинский центр, 2200 College Station Road, Athens, GA 30602. Электронная почта: lourenco@uga.edu

## Информация о финансировании

Фонд Морриса для животных, номер гранта/награды: D15CA-307

## Абстрактный

**Задний план:** Информация об эффективности блокатора рецепторов ангиотензина II, телмисартана, для лечения протеинурии у собак ограничена.

**Задача:** Оценить антипротеинурическую эффективность телмисартана по сравнению с эналаприлом у собак с хроническим заболеванием почек и стойкой почечной протеинурией. **Животные:** Тридцать девять собак, принадлежащих клиентам, с хроническим заболеванием почек и отношением белка к креатинину в моче (UPC) > 0,5 (при азотемии) или ≥1,0 (если не азотемический). **Методы:** В этом проспективном, рандомизированном, двойном слепом клиническом исследовании собаки были рандомизированы по блокам, в зависимости от наличия или отсутствия азотемии и системной артериальной гипертензии, для получения телмисартана (1,0 мг/кг перорально каждые 24 часа) или эналаприла (0,5 мг/кг перорально каждые 12 часов), и затем в течение 120 дней. Повышение дозы исследуемого препарата на 30-й и 60-й дни и добавление другого исследуемого препарата на 90-й день выполняли, если во время этих посещений отмечалось значение UPC > 0,5. Процентное изменение UPC относительно исходного уровня рассчитывали для всех временных точек. Данные представлены в виде медианы (диапазона).

**Результаты:** В исследование были включены тридцать девять (20 получавших телмисартан, 19 получавших эналаприл) собак. На 30-й день процентное изменение UPC было больше в группе, получавшей телмисартан. (-65% [от -95% до 104%]) по сравнению с собаками, получавшими эналаприл (-35% [от -74% до 87%]) собак (P = .002). Среди собак со стойкой протеинурией при более ранних посещениях телмисартан оставался лучше эналаприла на 60-й день (P = .02) и 90 (P = .02). На 120-й день, когда была разрешена комбинированная терапия, различий в процентном изменении СКП между исследуемыми группами не наблюдалось. Комбинированная терапия привела к соответствующей азотемии у 4/13 (31%) собак.

**Выводы и клиническое значение:** Телмисартан может быть подходящей терапией первой линии для собак с почечной протеинурией.

Сокращения: АПФ, ангиотензинпревращающий фермент; ACEI, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; Анг II, ангиотензин II; БРА, блокатор ангиотензиновых рецепторов; ХБП, хроническая болезнь почек; Cr, концентрация креатинина в крови; Hct, гематокрит; IRIS, Международное общество изучения почек; K, концентрация калия в крови; РААС, ренин-ангиотензин-альдостероновая система; САД, систолическое артериальное давление; UPC, отношение белка к креатинину в моче; ΔKCr, процентное изменение концентрации креатинина в крови по отношению к исходному значению; ΔHct, процентное изменение гематокрита по сравнению с исходным значением; ΔK — процентное изменение концентрации калия в крови по сравнению с исходным значением; ΔUPC, процентное изменение отношения белка к креатинину в моче по сравнению с исходным значением.

Эта статья находится в открытом доступе в соответствии с условиями лицензии Creative Commons Attribution License, которая разрешает использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии надлежащего цитирования оригинальной работы.

© 2020 Авторы. Журнал ветеринарной медицины внутренних органов опубликовано Wiley Periodicals LLC от имени Американского колледжа ветеринарной медицины внутренних органов.

## КЕ ИВО РДС

блокатор ангиотензиновых рецепторов, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, хроническая болезнь почек, эналаприл, ренин-ангиотензин-альдостероновая система

## 1 | ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) поражает до 1,4% общей популяции собак.<sup>1</sup> 10% гериатрических собак поступили в специализированные больницы.<sup>2</sup> Из них примерно от 52 до 90% поражены гломерулярными поражениями,<sup>3,4</sup> характерным признаком которых является протеинурия.<sup>5</sup> У собак, как и у других видов,<sup>6,7</sup> протеинурия является фактором риска прогрессирования заболевания, почечной и общей смертности.<sup>8-10</sup> Собаки с отношением белка к креатинину в моче (БКМ) > 1,0 примерно в 3 раза чаще испытывают уремические кризы и смерть, чем собаки с БКМ ≤ 1,0.<sup>8</sup> Поскольку вмешательства, снижающие выраженность протеинурии, связаны с улучшением исходов,<sup>11-13</sup> антипротеинурическая терапия считается стандартом лечения собак с протеинурической ХБП.<sup>14,15</sup>

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), такие как эналаприл, уменьшают протеинурию при экспериментально индуцированном<sup>16</sup> и естественная ХБП у собак.<sup>12,17</sup> Несмотря на их общую пользу в снижении протеинурии в популяции, иАПФ не всегда эффективны, у некоторых собак наблюдается ухудшение протеинурии, несмотря на терапию.<sup>17</sup> Кроме того, оптимальная доза ACEi не была определена в исследованиях с преднамеренным повышением дозы у собак с протеинурической ХБП.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) обычно назначают пациентам с почечной протеинурией.<sup>18</sup> Эти препараты уменьшают потерю белка с мочой и смягчают прогрессирование от микроальбуминурии до явной нефропатии.<sup>19-21</sup> Все БРА избирательно ингибируют рецептор ангиотензина II подтипа 1, который опосредует неблагоприятные эффекты ангиотензина II (Ang II) на сердечно-сосудистую систему и почки.<sup>22</sup> Селективность в отношении этого подтипа рецепторов дает БРА теоретическое преимущество перед ACEi, поскольку сохраняются положительные эффекты связывания Ang II с рецепторами Ang II подтипа 2.<sup>23</sup> Кроме того, БРА обходят независимые от АПФ пути протеолиза, что может способствовать стойкой продукции Ang II у пациентов, получающих ACEi.<sup>23,24</sup>

Целью этого исследования было определить краткосрочную эффективность телмисартана по сравнению со стандартной дозой эналаприла для снижения протеинурии у собак с хронической патологической почечной протеинурией. Мы предположили, что телмисартан будет вызывать большее процентное снижение UPC, чем эналаприл, при введении в течение 30 дней. В качестве второстепенных целей мы стремились оценить эффективность протокола повышения дозы для собак, у которых «стандартные» дозы любого препарата не помогли контролировать протеинурию, и определить, приведет ли лечение комбинацией телмисартана и эналаприла в течение 30 дней к клинически значимому снижению UPC у собак, у которых сохранялась протеинурия при «потолочных» дозах любой монотерапии. Мы предположили, что телмисартан будет приводить к большему и более быстрому снижению UPC, чем эналаприл, и что при комбинированной терапии будет отмечено клинически значимое снижение UPC. Конечной целью этого исследования была оценка безопасности телмисартана и эналаприла при их применении в

прогрессивно увеличивая дозировку и при совместном применении с образцом собак с естественным течением CKD.

## 2 | МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

## 2.1 | Дизайн исследования

Это было проспективное, рандомизированное, одноцентровое, двойное замаскированное клиническое исследование. Все процедуры были одобрены Комитетом по клиническим исследованиям Колледжа ветеринарной медицины Университета Джорджии (номер утверждения CR-399). Перед регистрацией было получено согласие информированного владельца.

## 2.2 | Животные

Собак с устойчивой патологической почечной протеинурией вследствие ХБП отбирали проспективно среди собак, принадлежащих клиентам, представленных в Учебную ветеринарную больницу Университета Джорджии. Собак любого возраста и массы тела рассматривали, если у них была стойкая протеинурия с UPC > 0,5, если азотемия (т.е. концентрация креатинина [Cr] в крови) ≥ 1,4 мг/дл, IRIS CKD стадии 2-4) или ≥ 1,0, если не азотемический (т.е. Cr < 1,4 мг/дл, IRIS CKD стадия 1), задокументировано ≥ 2 образца мочи собраны ≥ 14-дневный интервал, и результаты УЗИ брюшной полости соответствуют ХБП.

Собак исключали, если выявляли любой 1 или более из следующих признаков: мочекаменная болезнь; урогенитальная неоплазия; признаки кровоизлияния, воспаления или бактерий в осадке мочи; положительный посев мочи; положительный тест на антиген сердечного червя в течение 3 месяцев после выявления протеинурии или известного отсутствия лечения с регулярной ежемесячной профилактикой сердечного червя; данные, указывающие на острое повреждение почек, инфекционную нефропатию или заболевание нижних мочевыводящих путей; среднее непрямое систолическое артериальное давление (САД) < 120 мм рт.ст.; умеренная гиперкалиемия (концентрация калия в крови [K] > 6,5 ммоль/л); получение в анамнезе антагонистов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), кортикостероидов или того и другого в течение 14 дней, предшествующих зачислению; и сопутствующие заболевания (например, системная красная волчанка, эрлихиоз, неоплазия), для которых специфическое лечение может привести к смягчению протеинурии. Собаки с гипердренокортицизмом и сахарным диабетом не исключались, если эти заболевания считались клинически и биохимически контролируруемыми в течение как минимум 30 дней до включения в исследование.

## 2.3 | Рандомизация и распределение

Собак классифицировали в зависимости от наличия или отсутствия системной артериальной гипертензии (т.е. среднего непрямого САД) ≥ 150 мм рт.ст.) и

азотемия (т.е.  $\text{Cr} \geq 1,4$  мг/дл). На основании этой категоризации собак отнесли к 1 из 4 групп: неазотемическая, нормотензивная; неазотемический, гипертонический; азотемический, нормотензивный; и азотемический, гипертонический. В каждой группе собак рандомизировали в блоки по 4 с соотношением распределения лечения 1:1 (телмисартан:эналаприл).

## 2.4 | Маскировка

Владельцы собак, исследователи и исследовательский персонал были замаскированы для группы лечения каждой собаки. Один из исследователей исследования (BNL) не был ослеплен, если удаление собаки из исследования было необходимо для оценки или лечения нежелательного явления. После завершения периода исследования каждой собаки назначение лечения было раскрыто одному исследователю исследования (BNL), чтобы можно было дать текущие рекомендации по лечению этой собаки до завершения исследования.

## 2.5 | Исследуемые препараты

Собак рандомизировали для получения раствора телмисартана (Semnitra, Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Ingelheim, Germany) в начальной дозе 1,0 мг/кг перорально утром и такого же объема плацебо вечером или суспензии эналаприла (Enalapril, Taro Pharmaceuticals, Industries, Ltd или Valeant Pharmaceuticals International, Inc, США, таблетки по 20 мг, смешанные в виде суспензии) при начальной дозе 0,5 мг/кг перорально каждые 12 часов. Концентрации телмисартана (10 мг/мл) и эналаприла (5 мг/мл) допускали эквивалентность вводимого объема на кг массы тела (0,1 мл/кг) независимо от группы лечения. Эналаприл был приготовлен в аптеке Учебной ветеринарной больницы UGA в виде суспензии с использованием консервированного простого сиропа и с использованием стандартов для составления рецептов, предусмотренных Фармакопеей США.<sup>25</sup> Документально подтверждена стабильность эналаприла в различных водных суспензиях, включая деионизированную воду и подслащенные суспендирующие агенты.<sup>26-32</sup> Кроме того, у детей не наблюдается клинически значимых различий в фармакокинетике коммерчески доступных таблеток эналаприла и жидких составов, приготовленных из этих таблеток.<sup>33,34</sup> Все исследуемые препараты были визуально идентичны. Всем владельцам были предоставлены 2 флакона с лекарством, 1 с исследуемым препаратом для приема утром и 1 с исследуемым препаратом или плацебо для приема вечером, чтобы обеспечить соответствующую частоту дозирования. Владельцев проинструктировали охлаждать флаконы с исследуемым лекарством и встряхивать флаконы перед введением лекарства. Каждая бутылка с лекарством использовалась не более 35 дней. Если собаки не возвращались для повторной оценки в течение этого периода времени, свежеприготовленные флаконы с лекарствами отправлялись в холодильник их соответствующим владельцам. Для собак, получавших эналаприл, новые флаконы с жидкостью для перорального применения готовили непосредственно перед выдачей лекарства.

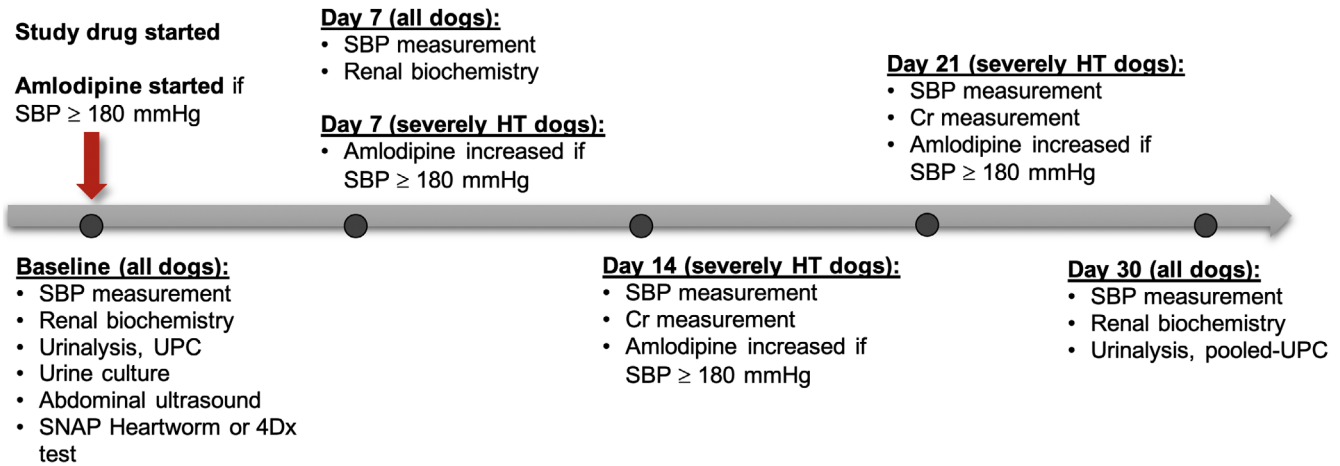
## 2.6 | Сопутствующая антигипертензивная и нутритивная терапия

Собаки, получавшие амлодипин во время включения, не были исключены. У тех собак, у которых персистирующая, тяжелая систолическая артериальная гипертензия (т.е. САД  $\geq 180$  мм рт.ст.)<sup>35</sup> был недавно задокументирован при скрининге, амлодипин вводили в дозе 0,1 мг/кг перорально каждые 24 часа вместе с исследуемым препаратом. При повторных проверках доза амлодипина корректировалась по усмотрению врача до максимальной дозы 0,3 мг/кг каждые 12 часов, целевым значением которой является САД от 100 до 180 мм рт.ст. Если не было противопоказаний, собак содержали на имеющейся в продаже почечной диете или домашней диете, составленной сертифицированным ветеринарным диетологом с низким содержанием фосфора и белка, наряду с добавкой полиненасыщенных жирных кислот. Любые пищевые вмешательства начинались по крайней мере за 14 дней до включения в исследование, и в течение периода исследования не допускалось никаких изменений в диете.

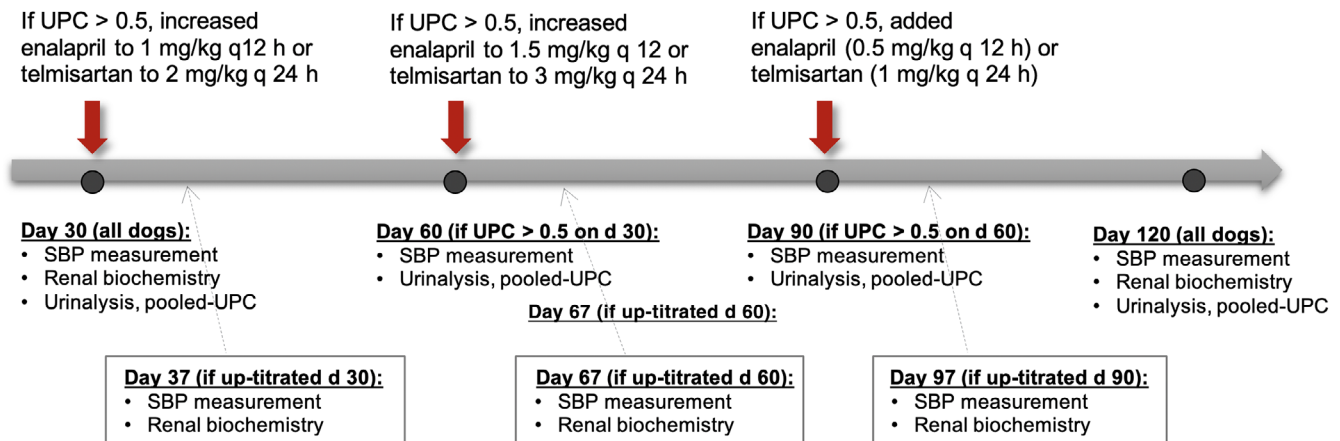
## 2.7 | Расписание мероприятий

Это исследование состояло из 2 фаз. Фаза I представляла собой 30-дневный период, в течение которого собаки получали телмисартан или эналаприл в «стандартных» дозах. Фаза II представляла собой последующий 90-дневный период, в течение которого ежемесячно увеличивалась доза исследуемого препарата и последующее добавление другого исследуемого препарата выполнялось поэтапно для целевого UPC  $\leq 0,5$  у собак с устойчивой протеинурией. Все собаки были повторно оценены в конце 120-дневного периода исследования. Протокол мониторинга, использованный в настоящем исследовании, был адаптирован из рекомендаций Американского колледжа ветеринарной медицины внутренних органов.<sup>15</sup> Общий план исследования показан на рисунках 1 и 2.

При включении в исследование (день 0) для всех собак были получены данные физического осмотра, непрямого САД и мочи для измерения UPC. Кроме того, кровь для измерения гематокрита (Hct), биохимических анализов сыворотки, а также Дирофилярия иммитест на антиген (тест SNAP Heartworm RT, IDEXX Laboratories, Westbrook, Maine) или комбинированный тест на Anaplasma phagocytophilum, Anaplasma platys, Borrelia burgdorferi, и Эрлихия собачья/Эрлихия эвингиантитела иД. иммитисантген (SNAP 4Dx Plus, IDEXX Laboratories, Westbrook, Maine) и мочу, полученную с помощью цистоцентеза для анализа мочи и посева мочи, собирали, если эти данные не были получены в течение 14 дней до включения в исследование. Кроме того, был проведен биохимический анализ цельной крови (Stat Profile pHox Ultra, Nova Biomedical Corporation, Waltham, Massachusetts) для переменных, указывающих на функцию почек, чтобы получить исходные значения, которые можно было бы непосредственно сравнить с последующими значениями. Собак подвергали ультразвуковому исследованию брюшной полости, проводимому сертифицированным ветеринарным рентгенологом или стажером под наблюдением рентгенолога, если такое обследование не проводилось в течение 8 недель, предшествующих включению в исследование. Тестирование на эндокринные заболевания проводилось, если клинические признаки или результаты анализа крови вызвали подозрение на гипернадпочечниковый синдром или гипотиреоз. Все лабораторные анализы проводились в одной лаборатории (Университет Джорджии).



ФИГУРА 1 Обзор фазы исследования I. Сг, концентрация креатинина в крови; ГТ, гипертоническая болезнь; САД, систолическое артериальное давление в мм рт.ст.; СКП, отношение белка к креатинину в моче



ФИГУРА 2 Обзор фазы исследования II. ГТ, гипертоническая болезнь; САД, систолическое артериальное давление в мм рт.ст.; UPC, отношение белка к креатинину в моче

Лаборатория клинической патологии ветеринарной клинической больницы, Афины, Джорджия).

Систолическое артериальное давление измеряли во время всех посещений с помощью ультразвуковой доплерографии (доплеровский ультразвуковой детектор потока модели 811-B, Parks Medical Electronics, Inc, Алоха, Орегон) после периода акклиматизации продолжительностью не менее 10 минут и перед физикальным осмотром, венепункцией или цистоцентезом. способом, соответствующим рекомендациям, изложенным Американским колледжем ветеринарной медицины внутренних органов.<sup>35</sup>

Для каждого сеанса измерения, после того как первое измерение было отброшено, записывали 5 последовательных согласованных измерений, и их среднее значение использовалось в качестве значения САД для этого сеанса. Исходный UPC определяли как среднее значение двух измерений, одно из которых было получено в день исследования 0, а другое — в течение 30 дней, предшествующих включению в исследование, при отсутствии активного мочевого осадка, инфекции мочевыводящих путей или лечения антагонистами РААС или кортикостероидами. Если измерение UPC не проводилось в течение 30 дней, предшествующих зачислению, или не соответствовало вышеуказанным критериям, UPC в день исследования 0 использовался в качестве исходного значения. Для всех последующих временных точек исследования UPC определяли из объединенной пробы мочи,

создан путем объединения равных аликвот из 3 образцов, взятых владельцами в течение 3 утра, предшествующих посещению.<sup>36</sup>

## 2,8 | Фаза I исследования

Плановые повторные проверки проводились на  $7 \pm 1$  и  $30 \pm 2$  дни для всех собак, когда были получены данные физического осмотра, САД и цельной крови для биохимического анализа почек. Анализ мочи и измерение UPC повторяли на  $30 \pm 2$  день.

У собак с гипертонией, у которых САД  $\geq$  180 мм рт. ст. было зафиксировано на  $7 \pm 1$  день, амлодипин был увеличен до 0,1 мг/кг перорально каждые 12 часов, а САД и Сг повторно проверялись с интервалом в 7 дней. При последующих посещениях доза амлодипина увеличивалась с шагом 0,05 мг/кг каждые 12 часов до максимальной дозы 0,3 мг/кг каждые 12 часов до целевого уровня САД  $<$  180 мм рт.

Собак исключали из исследования при повышении Сг  $\geq$  30% по сравнению с исходным уровнем или умеренная гиперкалиемия выявлялась при любой повторной проверке или если у собаки, не получавшей амлодипин, выявлялась гипотензия (т.е. САД  $<$  100 мм рт. ст. с совместимыми клиническими признаками). Собаки

получающий амлодипин мог остаться в исследовании, если снижение дозы или отмена привели к исчезновению гипотензии. Уменьшение дозы исследуемого препарата не разрешалось.

## 2,9 | Фаза II исследования

Собаки с  $UPC \leq 0,5$  на  $30 \pm 2$  день продолжали получать исследуемый препарат в первоначально назначенной дозе и не подвергались повторной оценке до конца исследования ( $120 \pm 2$  день). Для собак с  $UPC > 0,5$  на  $30 \pm 2$  день дозу исследуемого препарата увеличивали до 2,0 мг телмисартана/кг каждые 24 часа или 1,0 мг эналаприла/кг каждые 12 часов в зависимости от группы лечения. На  $60 \pm 2$  день  $UPC$  повторно оценивали у собак, подвергавшихся повышению дозы на 30-й день, и собаки либо продолжали получать исследуемый препарат в той же дозе до окончательной повторной проверки исследования на 120-й день исследования (те, у которых  $\leq 0,5$ ) или повышали дозу до 3,0 мг телмисартана/кг каждые 24 часа или 1,5 мг эналаприла/кг каждые 12 часов (для пациентов с  $UPC > 0,5$ ). На  $90 \pm 2$  день  $UPC$  повторно оценивали у собак, подвергавшихся повышению дозы на 60 день, и собаки либо продолжали получать исследуемый препарат в той же дозе, либо отдельно (те, у которых  $\leq 0,5$ ) или дополнительно получали «стандартную» дозу другого исследуемого препарата (1,0 мг телмисартана/кг каждые 24 часа или 0,5 мг эналаприла/кг каждые 12 часов; лица с  $UPC > 0,5$ ) до окончательной перепроверки исследования.

Собак, подвергавшихся повышению титрации исследуемого препарата или добавлению другого исследуемого препарата, повторно проверяли через 7 дней после каждой корректировки лечения (т. е. на  $37 \pm 1$ ,  $67 \pm 1$  и/или  $97 \pm 1$  день), в это время данные физического осмотра, были получены САД и цельная кровь для биохимических анализов переменных, указывающих на функцию почек. Критерии исключения для фазы II были идентичны критериям для фазы I. Как уже отмечалось, любая собака с  $UPC \leq 0,5$  при плановой повторной проверке не оценивали повторно до конца исследования.

Все собаки прошли повторное обследование на  $120 \pm 2$  день, когда были получены данные физического осмотра, САД, крови для измерения  $Hct$  и биохимических анализов, а также мочи для анализа мочи и измерения  $UPC$ .

## 2.10 | Рассматриваемые образцы исследования

Собаки, которые были рандомизированы и получили по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата, составляли выборку с намерением лечить. Собаки, которые, как было подтверждено, соответствовали всем критериям приемлемости, включали выборку согласно протоколу.

## 2.11 | Переменные результата

Первичными переменными исхода, связанными с эффективностью, были процентное изменение  $UPC$  по сравнению с исходным уровнем ( $\Delta\%UPC$ ), рассчитанный путем вычитания исходного  $UPC$  из повторной проверки  $UPC$  и деления разницы на исходный  $UPC$  в каждый из дней  $30 \pm 2$ ,  $60 \pm 2$ ,  $90 \pm 2$  и  $120 \pm 2$ . Дополнительные результаты эффективности включали  $\Delta\%UPC$  в максимально переносимой дозе исследуемого препарата (т. е. максимальная испытанная доза, при которой

неблагоприятные события, вызвавшие исключение из исследования); доля собак и шансы на снижение  $UPC \geq 50\%$ , а также доля и шансы собак, достигших  $UPC \leq 0,5$  в каждый из дней  $30 \pm 2$ ,  $60 \pm 2$ ,  $90 \pm 2$  и  $120 \pm 2$ ; а также сокращение времени до  $UPC \geq 50\%$  и время до  $UPC \leq 0,5$ .

Интересующие результаты безопасности включали процентное изменение по сравнению с исходным уровнем  $Cr$  ( $\Delta\%Cr$ ),  $K$  ( $\Delta\%K$ ),  $Hct$  ( $\Delta\%Hct$ ) и САД ( $\Delta\%САД$ ) в каждый из дней  $30 \pm 2$ ,  $37 \pm 1$ ,  $67 \pm 1$ ,  $97 \pm 1$  и  $120 \pm 2$ , рассчитываемых так же, как  $\Delta\%UPC$ , а также удаление и нежелательные явления. Неблагоприятное событие определялось как любое неблагоприятное или непреднамеренное наблюдение, зарегистрированное во время исследования.

## 2.12 | Статистический анализ

### 2.12.1 | Расчет мощности

Из-за ожидаемой междневной изменчивости  $UPC$  серийные измерения должны отличаться более чем на 40%, чтобы с уверенностью отнести любое наблюдаемое снижение к данному вмешательству.<sup>14</sup> Таким образом, сокращение  $UPC \geq 50\%$  считались клинически значимыми в настоящем исследовании. Предыдущая работа продемонстрировала среднее снижение  $UPC$  на 51% у собак с протеинурией, получавших эналаприл.<sup>14</sup> Основываясь на этом предположении, 27 собак в группе лечения считались необходимыми для определения снижения  $UPC \geq 50\%$  со статистической мощностью 80% и уровнем альфа-ошибки 5% с использованием двустороннего теста.

### 2.12.2 | Промежуточный мониторинг

Промежуточный анализ был запланирован на январь 2019 года, ожидаемый конец периода исследования. Априори было определено, что испытание будет прекращено, если будет выявлена статистически значимая разница в  $\Delta\%UPC$  был выявлен между группами лечения на 30-й день, и если среднее снижение  $UPC$  по сравнению с исходным уровнем  $\geq 50\%$  было отмечено по крайней мере в 1 группе лечения на 30-й день. Для определения уровня значимости использовали единую функцию альфа-расхода ( $P = .01$ ), где в качестве доли информации использовалось количество зарегистрированных собак на момент анализа ( $t^*$ ).<sup>37</sup> Промежуточный анализ проводил независимый статистик, который не участвовал в наборе пациентов, ведении или последующем наблюдении.

### 2.12.3 | Окончательный анализ исследования

Статистический анализ проводили с использованием коммерчески доступных программных пакетов (R Development Core Team, версия 3.6.1, Вена, Австрия, и GraphPad Prism для Mac, версия 8.3.0, GraphPad Software, Inc, Ла-Хойя, Калифорния). Для всех анализов использовался уровень значимости 0,05. Данные проверяли на нормальность с помощью визуальной оценки гистограмм и нормального квантильного графика, а также критерия Шапиро-Уилка. Нормально распределенные данные представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение и сравниваются между группами с использованием критерия Стьюдента.  $t$ -тестовое задание. Данные с ненормальным распределением представлены в виде медианы (диапазона) и сравнены с использованием

Критерий суммы рангов Уилкоксона. Доля собак и шансы достижения заданной конечной точки сравнивались с использованием точного критерия Фишера. Анализ времени до события проводили с использованием функции оценки Каплана-Мейера и логарифмического рангового теста.

Чтобы проверить влияние величины исходной протеинурии на ответ на терапию, был проведен стратифицированный непараметрический тест перестановки на  $\Delta\%UPC$  на 30-й день, контроль исходного уровня UPC. Четыре страты были созданы на основе квартилей исходного уровня UPC (<1,623,

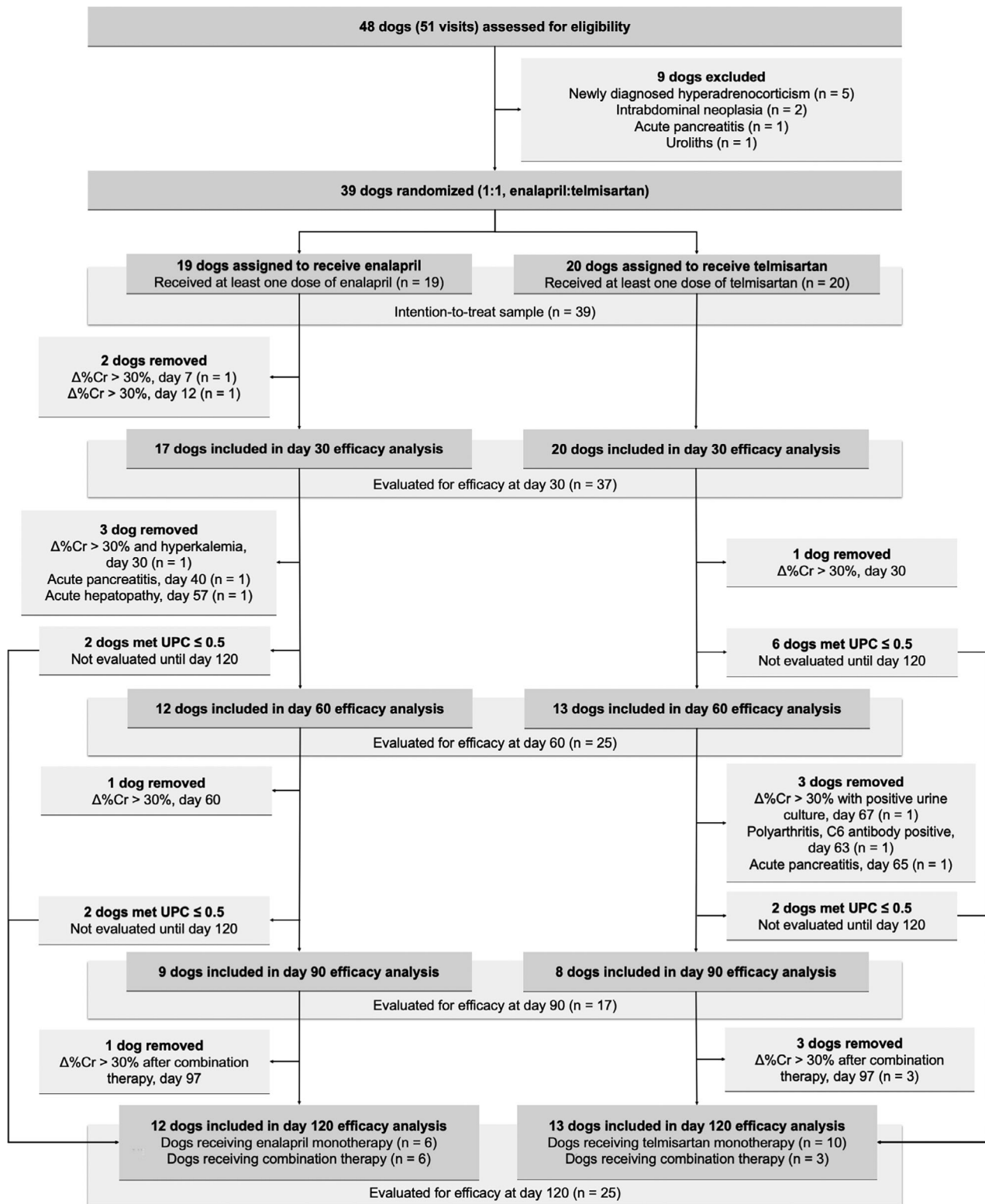


РИСУНОК 3 Блок-схема, иллюстрирующая прогресс собак в настоящем исследовании



Переменная	Группа эналаприла	Телмисартан группа
Номер в намерении лечить	19	20
Возраст (лет)	10,4 (3,1-14,5)	8,8 (4,3-14,9)
Пол (сущ.)		
Самка стерилизована	13	14
Кобель кастрирован	6	6
Масса тела (кг)	13,4 (3,5-41,3)	11,5 (4-42,8)
Порода (сущ.)		
Джек Рассел терьер	4	0
бигль	2	2
Цвергшнауцер	0	2
бостонский терьер	0	2
золотистый ретривер	2	0
Фокстерьер	0	2
йоркширский терьер	2	0
Другое (n < 2)	8	9
Смешанная порода	1	3
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	154 (126-210)	154 (120-220)
Концентрация креатинина в крови (мг/дл)	0,9 (0,5-5,5)	0,9 (0,7-5,0)
Концентрация азота мочевины крови (мг/дл) <sup>a</sup>	11 (8-101)	13 (5-64)
Концентрация калия в крови (ммоль/л)	4,32 (3,89-5,5)	4,39 (3,88-4,88)
Концентрация сывороточного альбумина (г/дл) <sup>b</sup>	3,4 (1,7-3,9)	3,3 (2,2-3,9)
Гематокрит (%)	45 (35-53)	46 (29-53)
Отношение белка к креатинину в моче:	2,29 (0,91-15,54)	4,65 (0,90-13,39)
Учебная группа (n)		
Неазотемический, нормотензивный	6	6
Неазотемический, гипертонический	9	8
Азотемический, нормотензивный	1	2
Азотемический, гипертонический	3	4
IRIS стадия ХБП (n)		
1	15	14
2	1	3
3	2	3
4	1	0

Примечание: Данные представлены в виде медианы (диапазона), где это уместно. азотемия, концентрация креатинина в крови (Cr)  $\geq 1,4$  мг/дл; артериальная гипертензия, среднесистолическое артериальное давление  $\geq 150$  мм рт.ст. Сокращения: ХБП, хроническая болезнь почек; IRIS, Международное общество изучения почек.

<sup>a</sup>У одной собаки концентрация азота мочевины в крови была выше верхнего предела отчета для анализа (100 мг/дл), и ему было присвоено значение 101 мг/дл.

<sup>b</sup>Исходный уровень альбумина измеряли только у n = 17 собак, получавших эналаприл, и n = 14 собак, получавших телмисартан.

Исходное отношение белка к креатинину в моче (UPC) представлено как среднее двух измерений, одно из которых было получено в день исследования 0, а другое — в течение 30 дней, предшествующих включению в исследование, для n = 10, получавших эналаприл, и n = 9, получавших телмисартан. собаки. Для всех других собак UPC, измеренный в день 0, используется в качестве базового значения.

1,623–3,82, 3,83–5,78 и > 5,78). Также была протестирована альтернативная модель с использованием произвольно определенных точек отсечения (<2,00, 2,0–4,99, 5,00–7,00 и > 7,0). Тест перестановки был выполнен путем перестановки меток классов в каждой страте, пересчета статистики теста суммы рангов Уилкоксона и сравнения статистики теста для нулевой гипотезы.

отсутствие различий между группами лечения по исходным данным и распределением по наборам данных с перестановкой стратификации.

Все анализы были выполнены на выборке, предназначенной для лечения, что означает, что исходная рандомизация использовалась для первичной оценки лечения, а информация о модификации лечения не вносилась.

ТАБЛИЦА 1 Базовая демография, клинические и клинико-патологические данные для 39 собак, входящих в популяцию с намерением лечить

ТАБЛИЦА 2 Известные или зарегистрированные исторические и сопутствующие состояния у 39 собак, включенных в выборку, предназначенную для лечения.

	Общее число	Группа энalapрила	Телмисартан группа
		19	20
Параллельные условия	Ортопедическое заболевание	5	6
	Парадантоз	5	5
	ACVIM стадия В1 ММВД	3	2
	Шумы в сердце при открытой диагностике	2	3
	Гипотиреоз	2	2
	Атипичный гиперандрокортицизм	0	1
	Недержание мочи	2	2
	Клиторальная гипертрофия	0	1
	Подозрение на дисплазию почек	0	1
	Хронический панкреатит	0	3
	Пищевая гастроэнтеропатия	1	0
	Стрессовый колит	0	1
	Глазная болезнь	2	3
	Хроническое респираторное заболевание	2	1
	Узловая гепатопатия	3	1
	Мукоцеле желчного пузыря	1	0
	Атопический дерматит	1	2
	Ушная гематома	1	0
Исторические условия	Акральная лижучая гранулема	0	1
	Полностью удаленная неоплазия	5	3
	Подкожные липомы	3	1
	Инфаркт печени и селезенки	0	1
	Острый панкреатит	1	0
	Болезнь межпозвонкового диска	1	0
	Иммуноопосредованная тромбоцитопения	0	1
	Инородное тело пищевода	1	0
Не сообщалось	2	1	

Примечание: Данные представлены в виде количества собак.

Сокращение: ММК, миксоматозный порок митрального клапана.

используется для первичных сравнений. Данные о собаках, не оцененных в данный момент времени в соответствии с протоколом исследования или из-за исключения из исследования, считались отсутствующими. Отдельные переменные исхода эффективности также сравнивались в выборке по протоколу и сообщались как таковые.

### 3 | ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Набор, зачисление и последующее наблюдение проводились с 1 января 2015 года по 4 апреля 2019 года.

Запланированный промежуточный анализ, выполненный с использованием данных, собранных до 31 декабря 2018 г. от 39 собак, для которых были доступны данные за первые 30 дней (Фаза I) исследования, был проведен в январе 2019 г., когда были соблюдены критерии прекращения исследования и включения в исследование. Было прекращено. Шесть собак, которые были активно зарегистрированы во время

промежуточный анализ следовали до конца фазы II двойным образом. Для этих 6 собак снижение UPC по сравнению с исходным уровнем  $\geq 50\%$  и СКП  $\leq 0,5$  отмечены у  $n = 6$  и  $n = 4$  соответственно. Исследователи оставались замаскированными для отдельных назначений лекарств, а также для идентификации лучшего лекарства, пока все собаки не завершили весь период исследования.

В общей сложности 48 собак были проверены на соответствие требованиям, из которых 39 были включены в выборку, предназначенную для лечения, и были рандомизированы для получения энalapрила ( $n = 19$ ) или телмисартана ( $n = 20$ ; рис. 3). У одной собаки, получавшей телмисартан, включенной в выборку с намерением лечить, после регистрации было обнаружено, что она инфицирована Б. бургдорфери (т. е. системная инфекция, при которой специфическое лечение может привести к уменьшению протеинурии) и, следовательно, исключены из выборки по протоколу, оставив 38 собак в последней.

Исходные характеристики были схожи между двумя группами лечения (таблица 1). У большинства включенных собак не было азотемии.



ТАБЛИЦА 3 Параллельные лекарства, диетотерапия и добавки полиненасыщенных жирных кислот у 39 собак, включающие намерение для лечения населения

	Общее число	Группа эналаприла 19	Телмисартан группа 20
Клиническая почечная диета	Да	17 (89%)	15 (75%)
	Нет	2 (11%)	5 (25%)
Добавка полиненасыщенных жирных кислот	Да	18 (95%)	16 (80%)
	Нет	1 (5%)	4 (20%)
Одновременно принимаемые пероральные препараты	Левотироксин	2 (11%)	2 (10%)
	Трилостан	0	1 (5%)
	Фенилпропаноламин	1 (5%)	2 (10%)
	Урсодезоксихолевая кислота	2 (11%)	1 (5%)
	S-аденозилметионин + силибин	0	2 (10%)
	пимобendan	1 (5%)	1 (5%)
	Амлодипин	6 (32%)	4 (20%)
	Габапентин	0	1 (5%)
	Трамадол	3 (16%)	0
	Тразодон	1 (5%)	1 (5%)
	Амантадин	0	1 (5%)
	Карпрофен	0	1 (5%)
	клопидогрел	0	1 (5%)
	Маропитант	0	1 (5%)
	Фамотидин	1 (5%)	0
	Метоклопрамид	0	1 (5%)
	Метронидазол	0	1 (5%)
	Теofilлин	0	1 (5%)
Гидрокодон	0	1 (5%)	
Дифенгидрамин	0	1 (5%)	
Офтальмологические мази	циклоsporин	1 (5%)	0
	Неомицин/полимиксин В/грамидин	1 (5%)	0
	Неомицин/полимиксин В	1 (5%)	0
Инъекционный	Собачий атопический дерматит Иммуный 1L-31 ежемесячно	0	1 (5%)

Примечание: Сообщается о сопутствующих лекарствах, если они вводились хотя бы один раз в любой момент во время исследования. Данные представлены в виде количества собак (%).

\*Одна собака в каждой группе получала амлодипин до включения в исследование. В остальных случаях амлодипин был добавлен как часть протокола исследования.

(74%), а артериальная гипертензия была зарегистрирована у большинства (62%). У трех собак, получавших телмисартан, и у двух собак, получавших эналаприл, исходно наблюдалась тяжелая артериальная гипертензия. Исторические или сопутствующие заболевания были зарегистрированы у всех собак, кроме 2, получавших эналаприл и 1 телмисартан (таблица 2). Большинство собак получали почечную диету (82%), добавки с рыбьим жиром (87%) или и то, и другое (таблица 3). Одна собака в каждой лечебной группе получала амлодипин при включении в исследование.

В общей сложности 25 (13 получавших телмисартан и 12 получавших эналаприл) собак завершили 120-дневный период исследования (рис. 3). Пять собак в каждой группе были удалены после измеренных концентраций Сг, К или обоих, инициированных удалением в соответствии с протоколом исследования. Три собаки были удалены после того, как у них развилась болезнь, которая потребовала разоблачения исследователем для принятия клинического решения. Одна собака, получавшая телмисартан, была исключена из исследования на 63-й день после развития прогрессирующих клинических признаков (включая полиартропатию) и результатов диагностических исследований.

(например, цитология суставной жидкости, положительный тест на антитела к С6) в соответствии с

Б. бургдорфериинфекционное заболевание. Было обнаружено, что собака подвергалась воздействию клещей во время поездки в Мэн за 1 неделю до включения в исследование. Данные по этой собаке и всем другим удаленным собакам включаются в анализ намерения лечить во все моменты времени до удаления; однако эта собака не была включена в выборку по протоколу.

### 3.1 | Соблюдение протокола

Соответствующие отклонения от протокола исследования произошли в 4 случаях. В 3 случаях (2 из группы телмисартана и 1 из группы эналаприла) отклонение произошло, когда перспектива корректировки или добавления дозы в соответствии с протоколом вызвала опасения по поводу безопасности у пациента, у которого наблюдалось плато в Δ%UPC и прогрессивный Сг увеличиваются после предыдущих повышающих титрований. Такой

отклонения произошли на 60-й день исследования у 1 собаки, получавшей телмисартан, для которой повышение титрования не проводилось (эта собака впоследствии была исключена на 65-й день после развития острого панкреатита), и на 90-й день исследования у 2 оставшихся собак, у которых вторая прием исследуемого препарата был приостановлен. Через три дня после начала комбинированной терапии (день 93) владелец четвертой собаки прекратил прием обоих исследуемых препаратов; впоследствии эта собака была удалена на 97-й день из-за прогрессирующей азотемии. Две из 4 собак с известными отклонениями от протокола были удалены до следующего запланированного измерения UPC. Для 2 оставшихся

собак, по 1 в каждой группе лечения, поскольку эти отклонения привели к отмене второго исследуемого препарата, любое потенциальное влияние будет ограничено данными 120-го дня.

### 3.2 | Антигипертензивная терапия

Десять собак (n = 6 в группе эналаприла, n = 4 в группе телмисартана) получали амлодипин во время исследования. Средняя (диапазон) дозировка амлодипина, вводимого каждой собаке при последней повторной проверке, составляла 0,21 (0,09–0,35) мг/кг/день и 0,13 (0,09–0,35) мг/кг/день для групп эналаприла и телмисартана соответственно. Средняя доза амлодипина при последней перепроверке значимо не отличалась между группами (P = .39).

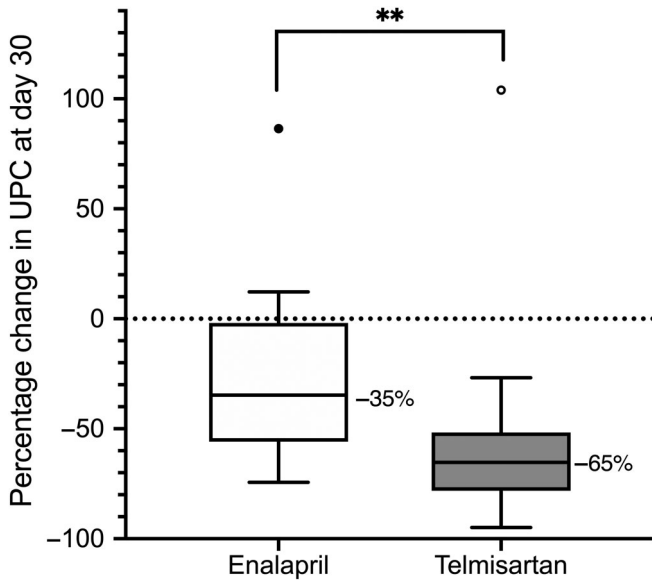
### 3.3 | Эффективность фазы I

На 30-й день у собак, получавших телмисартан, наблюдалось значительно большее медианное снижение протеинурии, чем у собак, получавших эналаприл. (P = .002; Рисунок 4); это различие было также значительным в образце по протоколу (P < .001). При контроле базовой линии UPC разница в Δ% UPC оставался значимым, независимо от примененных пороговых значений (стратифицированная перестановка P < .001 и P = .001 для квартиля и альтернативных точек отсечения соответственно).

У большей части собак, получавших телмисартан по сравнению с получавшими эналаприл, наблюдалось снижение UPC по сравнению с исходным уровнем ≥50% на 30-й день (таблица 4). Вероятность достижения этой конечной точки к 30 дню была в 6,9 раз выше у собак, получавших телмисартан, по сравнению с собаками, получавшими эналаприл. Не было существенной разницы в доле собак с UPC ≤0,5 на 30-й день в каждой лечебной группе (таблица 5).

### 3.4 | Эффективность фазы II

Значения UPC в начале исследования и на 30, 60 и 90 дни исследования представлены на рисунке 5. У собак с протеинурией, рефрактерной к стандартным дозам исследуемого препарата, большее медианное снижение UPC было отмечено для



**РИСУНОК 4** Коробчатая диаграмма процентного изменения соотношения белка в моче к отношению креатинина (СКК) относительно исходного уровня после 30 дней терапии у 17 собак, получавших эналаприл (0,5 мг/кг перорально каждые 12 часов), и у 20 собак, получавших телмисартан (1 мг/кг перорально каждые 24 часа). Ячейки представляют собой межквартильный диапазон, а горизонтальная полоса внутри каждой ячейки и числа справа от нее представляют медиану. Верхние и нижние столбцы и выбросы (темные кружки) нанесены по методу Тьюки. Позже было обнаружено, что у одной собаки, получавшей телмисартан, которая представлена открытой точкой данных, была активная боррелия бургдорфери инфекционное заболевание. \*\*P < .01

**ТАБЛИЦА 4** Доля собак с протеинурией, достигших снижения отношения белка к креатинину в моче (UPC) ≥50% в ответ на лечение с перорально вводили эналаприл или телмисартан в постепенно увеличивающихся дозах для целевого UPC ≤0,5

	Доля собак, достигших ≥50% снижение UPC		Отношение шансов	P-стоимость
	Эналаприл	Телмисартан		
День 30	6/17 (35%)	16/20 (80%)	6,9	.008
День 60	5/12 (42%)	10/13 (77%)	4.4	.11
День 90	4/9 (44%)	7/8 (88%)	7.6	.13
День 120	12/12 (100%)	12/13 (92%)	0	1
Монотерапия (различные дозировки)	6/6 (100%)	9/10 (90%)		
Добавлен второй препарат	6/6 (100%)	3/3 (100%)		
В максимально переносимой дозе	8/16 (50%)	16/19 (84%)	5.1	.06

Примечание: Собаки, достигшие UPC ≤0,5 в более ранние моменты времени не подвергались повторной оценке до 120-го дня. Данные представлены как количество собак, достигших конечной точки/количество собак, обследованных в данный момент времени.

ТАБЛИЦА 5 Доля собак с протеинурией, достигших отношения белка к креатинину в моче (UPC) ≤ 0,5 в ответ на лечение ПО вводили эналаприл или телмисартан в постепенно увеличивающихся дозах для достижения этого результата

	Доля собак, достигших UPC ≤ 0,5		Отношение шансов	P-стоимость
	Группа эналаприла	Телмисартан группа		
День 30	2/17 (12%)	6/20 (30%)	3.2	.25
День 60	2/12 (17%)	2/13 (15%)	0,9	1
День 90	1/9 (11%)	7/8 (13%)	1.1	1
День 120	8/12 (67%)	9/13 (69%)	1.1	1
Монотерапия (различные дозировки)	5/6 (83%)	8/10 (80%)		
Добавлен второй препарат	3/6 (50%)	1/3 (33%)		
Максимально переносимая доза	5/16 (31%)	9/19 (47%)	2.0	.47

Примечание: Собаки, достигшие UPC ≤ 0,5 в более ранние моменты времени не подвергались повторной оценке до 120-го дня. Данные представлены как количество собак, достигших конечной точки/количество собак, обследованных в данный момент времени.

те, кто получал телмисартан в более высоких дозах, чем те, кто получал все более высокие дозы эналаприла на 60-й день (P = .02) и 90 (P = .02; Рисунок 6). Разница между группами лечения также была значительной в выборке по протоколу. (P < .001 на 60-й день).

Для оценки эффективности препарата с учетом клинической полезности тестируемых протоколов Δ%UPC в максимально переносимой тестируемой дозе сравнивали между группами. Собаки, получающие телмисартан для борьбы с UPC ≤ 0,5 продемонстрировали значительно более выраженное среднее снижение UPC по сравнению с теми, кто получал эналаприл с той же целью (P = .004; Рисунок 6). Не было существенной разницы в доле собак или шансах достижения клинических целей снижения UPC по сравнению с исходным уровнем ≥ 50% (Таблица 4) или UPC ≤ 0,5 (таблица 5) на 60-й или 90-й день или в максимально переносимых дозах.

Комбинированная терапия была протестирована на 13 собаках (n = 7, получавших эналаприл, n = 6, получавших телмисартан). Из них 4 (31%; n = 3, у которых был добавлен эналаприл, и n = 1, у которых был добавлен телмисартан) были исключены из исследования на 97-й день для Δ%Kp > 30%. UPC был ниже на 120-й день по сравнению с 90-м днем у всех 9 оставшихся собак, из которых 4 (n = 1, у которой был добавлен эналаприл, и n = 3, у которой был добавлен телмисартан) имели UPC ≤ 0,5 на 120-й день (рис. 7). Среднее процентное изменение UPC через 1 месяц комбинированной терапии (т.е. процентное изменение UPC на 120-й день по сравнению с 90-м днем) существенно не отличалось между группами лечения (-55 ± 17% для собак, получавших телмисартан, у которых был добавлен эналаприл, против -64 ± 13% для собак, получавших эналаприл, которым был добавлен телмисартан; P = .48).

У всех 25 собак, завершивших 120-дневный период исследования, наблюдалось снижение UPC по сравнению с исходным значением на 120-й день (рис. 8). Когда данные всех собак, которые начали принимать один и тот же исследуемый препарат (независимо от последующего добавления другого препарата), рассматривали вместе, не было выявлено существенных различий в медиане Δ%UPC на 120-й день, а также доля собак или вероятность достижения снижения UPC по сравнению с исходным уровнем ≥ 50% (Таблица 4) или UPC ≤ 0,5 (таблица 5) на 120-й день между группами лечения.

### 3,5 | Анализ времени до события

Снижение среднего времени до UPC по сравнению с исходным уровнем ≥ 50% было значительно короче у собак, получавших телмисартан, по сравнению с эналаприлом (30 и 90 дней,

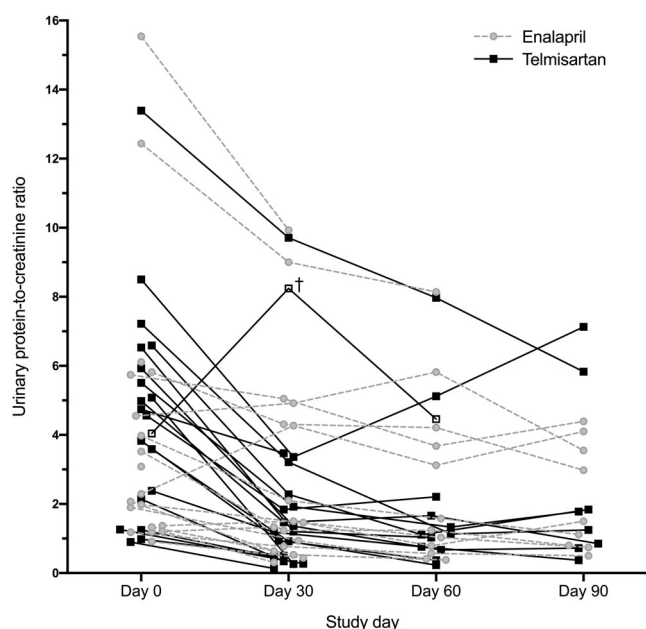


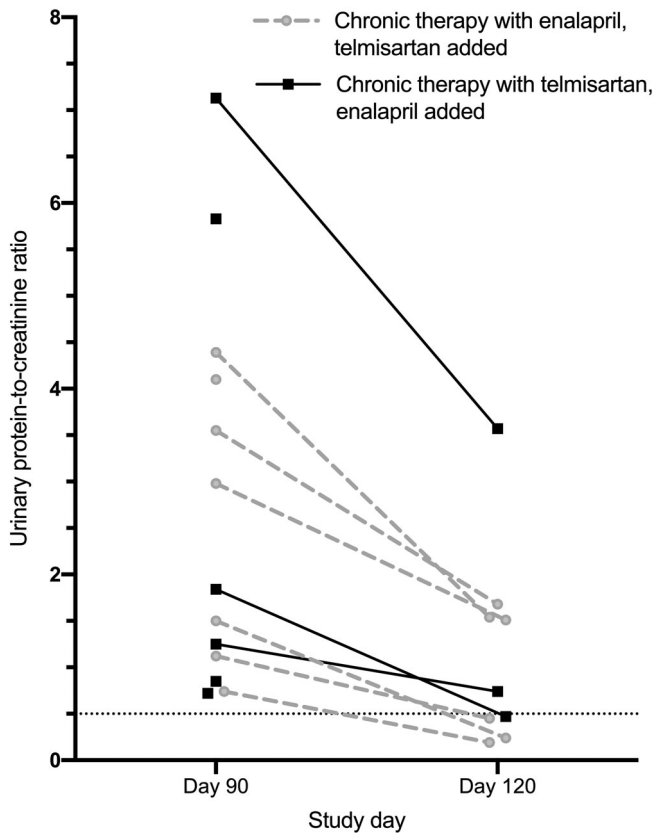
РИСУНОК 5 Отношение белка к креатинину в моче (UPC) при протеинурии. Собакам вводили эналаприл (0,5-1,5 мг/кг перорально каждые 12 часов) или телмисартан (1-3 мг/кг перорально каждые 24 часа) в постепенно увеличивающихся дозах для достижения цели UPC ≤ 0,5. Введение исследуемых препаратов начинали в 0-й день, и UPC измеряли каждые 30 дней до UPC ≤ 0,5 или собака была исключена из исследования из-за азотемии, гиперкалиемии, гипотензии или их комбинации. Линии соединяют измерения данного человека. †, Позже выяснилось, что у собаки Боррелия бургдорфери инфекционное заболевание

соответственно; P = .007; Рисунок 9). Не было существенной разницы во времени до UPC ≤ 0,5 между исследовательскими группами.

### 3.6 | Систолическое кровяное давление

У собак, не получавших амлодипин, у которых среднее исходное САД составляло 150 ± 14 и 148 ± 17 мм рт. ст. в группах, получавших эналаприл и телмисартан, соответственно, среднее Δ%Снижение САД было значительно





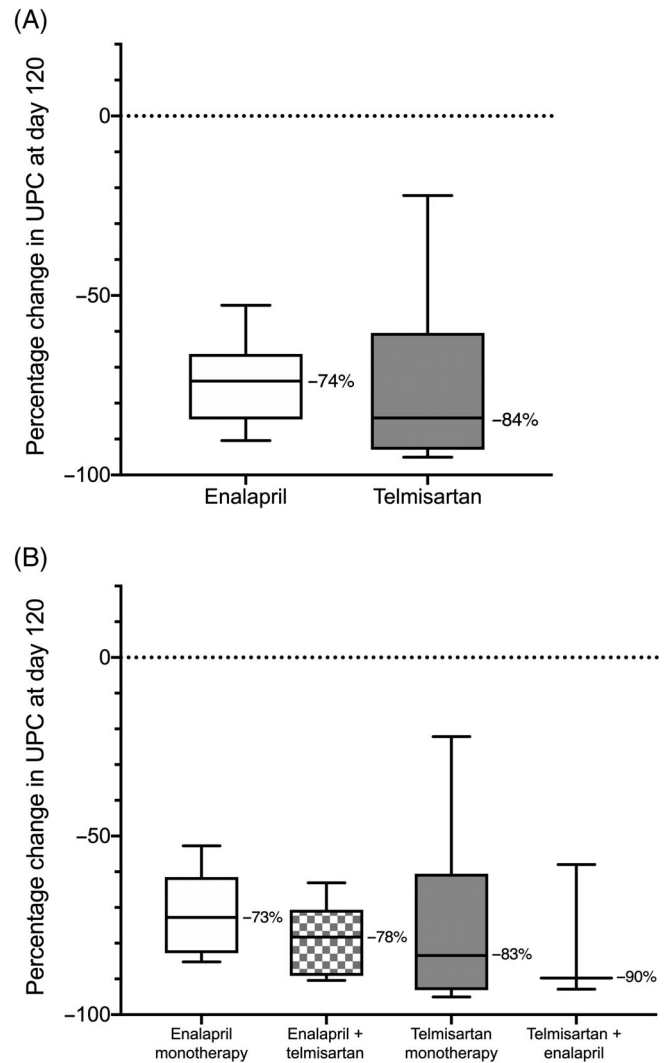
**РИСУНОК 7** Отношение белка к креатинину в моче (UPC) до и после после 30 дней комбинированной терапии эналаприлом и телмисартаном у собак с UPC > 0,5 в «потолочных» дозах каждого из препаратов по отдельности. Собакам, ранее получавшим эналаприл (конечная доза, 1,5 мг/кг перорально каждые 12 часов), добавляли телмисартан (1 мг/кг перорально каждые 24 часа) (серые кружки). Собакам, ранее получавшим телмисартан (конечная доза, 3 мг/кг перорально каждые 24 часа), добавляли эналаприл (0,5 мг/кг перорально каждые 12 часов) (заштрихованные квадраты). Линии соединяют измерения данного человека. После добавления второго препарата и до 120-го дня 4 собаки были исключены из исследования из-за процентного увеличения креатинина в крови >30% по сравнению с исходным уровнем.

в начале комбинированной терапии зарегистрированные явления считались легкими, и ни один из них сам по себе не был причиной досрочного исключения из исследования.

## 4 | ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании лечение телмисартаном в дозе 1 мг/кг перорально каждые 24 часа приводило к значительно большему среднему снижению UPC и большей доле собак со снижением UPC по сравнению с исходным уровнем. ≥50% через 30 дней по сравнению с лечением 0,5 мг эналаприла/кг перорально каждые 12 часов. При постепенно увеличивающихся дозах каждого препарата антипротеинурические эффекты телмисартана превосходили эффекты эналаприла, хотя в эти сравнения были включены только данные о собаках, невосприимчивых к более низким дозам. Кроме того, лечение телмисартаном привело к снижению UPC у всех собак, кроме 1 (у которой позже было обнаружено активное

Б. бургдорфериинфекции), которым его вводили, в то время как у 4 (24%) из 17 собак, получавших только эналаприл, наблюдалось увеличение UPC.



**РИСУНОК 8** Коробчатая диаграмма изменения соотношения белка в моче к креатинину соотношение после 120 дней терапии у собак с протеинурией, первоначально рандомизированных для получения эналаприла (n = 12) или телмисартана (n = 13). А — данные по всем собакам каждой группы исследования (т. е. собаки, получающие монотерапию, и собаки, получающие комбинированную терапию), сгруппированные в соответствии с идентичностью исходного исследуемого препарата. В, данные по собакам, сгруппированным в соответствии с протоколом исследуемого препарата, который вводили в течение 30 дней до окончательной повторной проверки исследования (например, монотерапия эналаприлом [0,5–1,5 мг/кг перорально каждые 12 ч; n = 6], монотерапия телмисартаном [1–3 мг/кг перорально каждые 24 ч; n = 10], комбинация 1,5 мг/кг эналаприла перорально каждые 12 часов + 1,0 мг/кг телмисартана каждые 24 часа [n = 6] или комбинация 3 мг/кг телмисартана каждые 24 часа

+ 0,5 мг/кг эналаприла перорально каждые 12 часов [n = 3]). Ячейки представляют собой межквартильный диапазон, а горизонтальная полоса внутри каждой ячейки и числа справа от нее представляют медиану. Верхний и нижний столбцы строятся по методу Тьюки.

Предыдущее проспективное, скрытое, плацебо-контролируемое клиническое исследование собак с естественной протеинурией продемонстрировало клинически значимое улучшение (т. ≥50% со стабильным сывороточным Cr) у 9 (56%) из 16 собак, получавших 0,5 мг эналаприла/кг каждые 12–24 часа в течение 6 месяцев, и ни у одной собаки, получавшей плацебо в течение 6 месяцев.<sup>17</sup> В настоящем исследовании снижение UPC ≥50% наблюдалось у 35,3% собак, получавших эналаприл, и у 80% собак, получавших телмисартан, после 30 дней терапии.

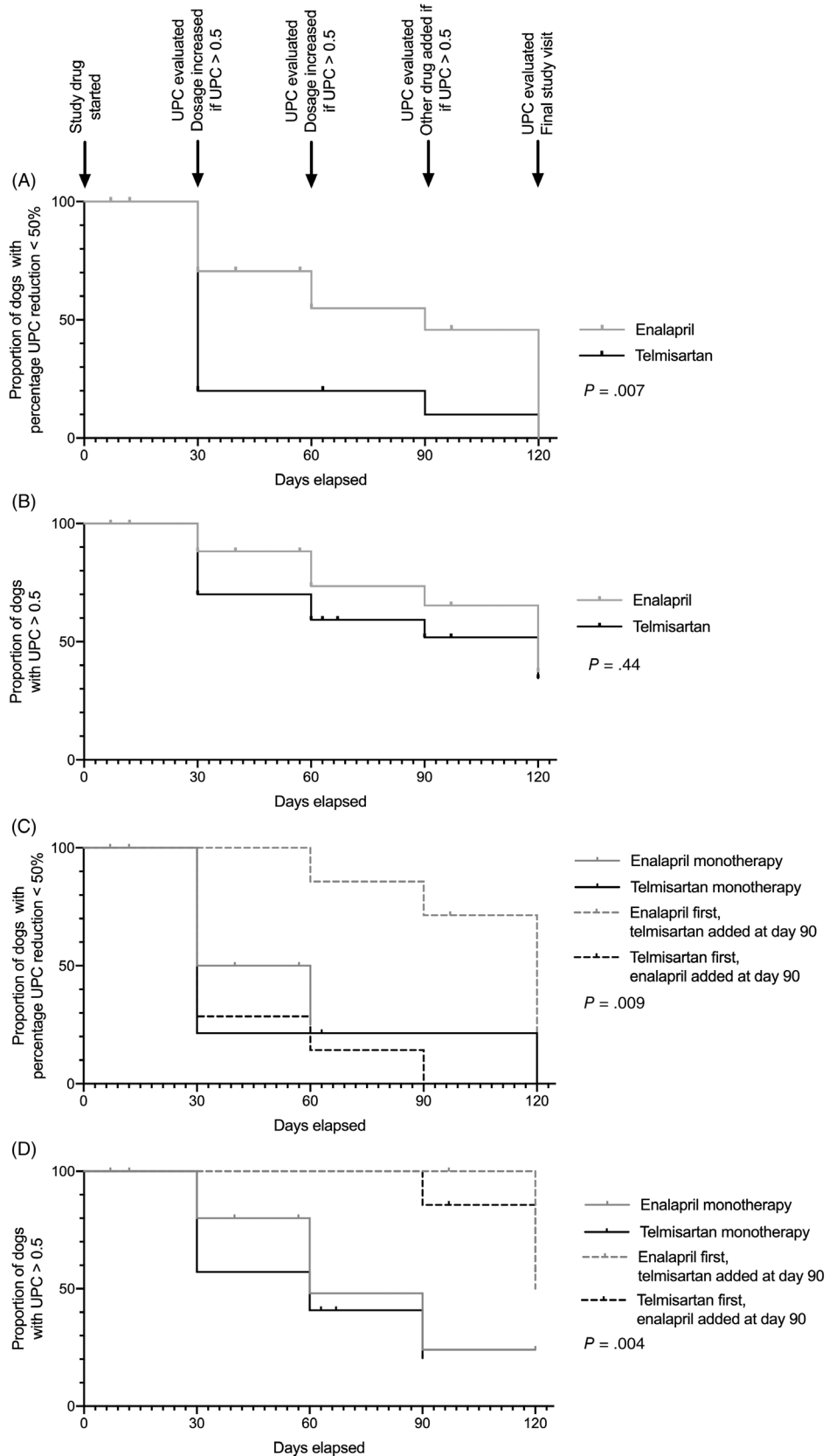
РИСУНОК 9

Кривые Каплана Мейера

построение графика доли собак в каждой группе лечения, которые не достигли клинической конечной точки снижения отношения белка к креатинину в моче (UPC)  $\geq 50\%$  (A и C), или  $UPC \leq 0,5$  (B и D) с течением времени. Собак лечили монотерапией эналаприлом (0,5-1,5 мг/кг перорально каждые 12 часов) или телмисартаном (1-3 мг/кг перорально каждые 24 часа) в дни исследования 0-90, с или

без второго препарата в дни исследования 91-120. UPC измеряли каждые 30 дней, пока  $UPC \leq 0,5$ , и дозы исследуемого препарата увеличивали каждые 30 дней до целевого  $UPC \leq 0,5$ . На 90-й день собак с  $UPC > 0,5$  при «максимальных» дозировках любого лекарства по отдельности лечили комбинированной терапией. Вертикальные штрихи представляют собак, исключенных из анализа. А и В, данные о собаках, сгруппированных в соответствии с идентичностью исходного исследуемого препарата. С и D, данные по собакам, сгруппированным в соответствии с протоколом исследуемого препарата, который вводили в течение 30 дней, предшествующих заключительной повторной проверке исследования (т. е. монотерапия эналаприлом или телмисартаном,

комбинация 1,5 мг/кг эналаприла внутрь каждые 12 часов + 1,0 мг/кг телмисартана внутрь каждые 24 часа или комбинация 3 мг/кг телмисартана внутрь каждые 24 часа + 0,5 мг/кг эналаприла внутрь каждые 12 часов)



В доклиническом исследовании здоровых собак лечение телмисартаном в дозе 1 мг/кг перорально каждые 24 часа ослабляло систолический прессорный ответ на экзогенный Ang I в значительно большей степени, чем плацебо.

эналаприл (0,5 мг/кг каждые 12 часов) и лозартан (Coleman AE, Schmiedt CW, Handsford CG и др. Ослабление прессорного ответа на экзогенный ангиотензин блокаторами ангиотензиновых рецепторов у здоровых собак.



Учебный день	Группа эналаприла		Телмисартан группа		P-стоимость
	Стоимость	N	Стоимость	N	
7	- 0,2 ± 13,60	13	- 4,9 ± 11,9	16	. 35
30	- 0,9 ± 11,7	12	- 12,3 ± 9,3	16	. 01
37	1,3 ± 14,1	10	- 5,2 ± 9,1	10	. 25
60	4,5 ± 9,8	9	- 10,0 ± 8,6	10	. 004
67	8,2 (-17,7-14,8)	6	- 9,2 (-20,8-6,7)	6	. 04
90	1,1 ± 12,4	6	- 9,1 ± 13,1	6	. 20
97	6,6 ± 10,6	4	- 24,0 ± 10,7	4	. 007
120 (все собаки)	- 11,2 ± 11,3	8	- 13,3 ± 14,6	13	. 72
120 (монотерапия)	- 13,9 ± 9,2	5	- 9,9 ± 11,8	10	. 49
120 (комбинированная терапия)	- 6,7 ± 15,1	3	- 24,5 ± 20,0	3	. 29

Примечание: Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение или медиана (диапазон), где это уместно.

ТАБЛИЦА 6 Процентное изменение

систолическое артериальное давление относительно исходного уровня у собак с протеинурией, рандомизированных для получения эналаприла или телмисартана, с другим исследуемым препаратом или без него после 90-го дня и без одновременного лечения амлодипином

ТАБЛИЦА 7 Процентное изменение относительно исходного уровня концентрации креатинина в крови (Δ%Cr) и калия (Δ%K) и гематокрита (Δ%Hct) в

собаки с протеинурией, рандомизированные для получения эналаприла или телмисартана, с другим исследуемым препаратом или без него после 90-го дня

Переменная	Учебный день	Группа эналаприла		Телмисартан группа		P-стоимость
		Стоимость	N	Стоимость	N	
Δ%Cr	7	9,6 ± 19,8	19	3,0 ± 20,1	20	. 32
	30	11,0 ± 20,4	17	2,7 ± 21,5	20	. 24
	37	9,5 ± 27,1	14	10,1 ± 16,4	13	. 95
	67	14,3 ± 26,3	9	21,5 ± 22,7	9	. 54
	97	20,0 (5,9-150,0)	7	77,8 (4,5-120,5)	6	. 56
	120 (все собаки)	15,6 (-23,1-50,0)	12	14,3 (-11,1-88,9)	13	. 70
	120 (монотерапия)	13,1 ± 17,0	6	10,9 ± 16,6	10	. 81
	120 (комбинированная терапия)	23,7 ± 27,2	6	37,7 ± 49,1	3	. 67
Δ%K	7	4,0 ± 9,7	19	3,5 ± 9,2	20	. 87
	30	4,5 (-7,2-37,5)	17	3,3 (-9,5-21,6)	20	. 42
	37	5,0 ± 7,9	14	6,4 ± 5,3	13	. 59
	67	1,8 (-3,7-31,6)	9	6,2 (-8,0-21,7)	9	. 80
	97	13,8 ± 8,0	7	12,3 ± 9,8	6	. 84
	120 (все собаки)	8,7 ± 11,7	12	5,4 ± 6,7	13	. 40
	120 (монотерапия)	2,0 ± 10,6	6	3,6 ± 6,2	10	. 76
	120 (комбинированная терапия)	15,5 ± 9,0	6	11,4 ± 5,4	3	. 43
Δ%Hct	7	0,0 (-13,9-25,7)	19	- 1,0 (-15,4-9,4)	20	. 73
	30	0,0 (-13,3-34,3)	17	- 4,9 (-19,2-6,5)	20	. 06
	37	- 4,3 (-16,7-42,9)	14	- 9,4 (-23,1-6,7)	13	. 08
	67	3,1 ± 15,4	9	- 9,9 ± 10,1	9	. 05
	97	5,1 ± 13,0	7	- 12,1 ± 5,8	6	. 01
	120 (все собаки)	- 2,9 ± 11,1	12	- 8,5 ± 11,9	13	. 25
	120 (монотерапия)	- 6,8 ± 7,0	5 <sub>a</sub>	- 5,4 ± 11,4	10	. 78
	120 (комбинированная терапия)	0,3 ± 13,4	6	- 18,7 ± 7,6	3	. 03

Примечание: Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение или медиана (диапазон), где это уместно.

<sup>a</sup>Для 1 собаки гематокрит не был зарегистрирован в почечном биохимическом анализе цельной крови, выполненном на 120-й день.

Journal of Veterinary Internal Medicine 2014;28:1002 [аннотация]). Эти данные, в дополнение к данным настоящего клинического исследования, позволяют предположить, что телмисартан может обеспечить более клинически значимую блокаду РААС.

и, следовательно, превосходящие антипротеинурические эффекты по сравнению с эналаприлом. Аналогичные наблюдения были сделаны на людях, для которых метаанализ 20 рандомизированных контролируемых клинических испытаний, включая

ТАБЛИЦА 8 Сводка сообщений владельцев о нежелательных явлениях у собак, получавших телмисартан (n = 20) и получавших эналаприл (n = 19)

Неблагоприятные события		Эналаприл монотерапия			Монотерапия телмисартаном			Комбинированная терапия	
		0,5 мг/кг q12h	1,0 мг/кг q12h	1,5 мг/кг q12h	1 мг/кг каждые 24 часа	2 мг/кг каждые 24 часа	3 мг/кг каждые 24 часа	Эналаприл, 1,5 мг/кг каждые 12 ч + телмисартан, 1 мг/кг каждые 24 часа	Телмисартан, 3 мг/кг каждые 24 часа + эналаприл 0,5 мг/кг каждые 12 часов
Мероприятия	Летаргия/ уменьшился Мероприятия	2	–	–	2	1	–	–	1
	Сонливость	1	–	–	1	–	–	–	–
	Раздражительность	–	–	1	–	–	–	–	–
Аппетит	отсутствие аппетита	6	1	2	4	4	2	2	5
	Вырос аппетит	1	2	–	–	–	–	–	–
Гастро- кишечный	Рвота	3	1	2	4	1	2	1	–
	Диарея	2	1	–	6	2	2	1	–
мочевой	Полиурия/ Полидипсия	2	–	1	–	–	–	–	–
	Поллакиурия	1	–	–	–	–	–	–	–
	мочевой недержание мочи	1	2	–	1	–	–	–	–
	никтурия	–	–	–	1	–	–	–	–
	Пигментурия	–	–	–	–	–	1	–	–
	Уменьшился мочеиспускание	–	–	–	1	–	–	–	–
	Мочеиспускательный канал инфекционное заболевание	–	–	–	1	–	–	–	–
респираторный	Кашель	1	–	–	–	1	–	–	–
	Задний ход чихание	1	–	–	–	–	–	–	–
Дерматологический	Зуд	–	1	–	–	–	–	–	–
	слуховой гематома	–	1	–	–	–	–	–	–
	Острая влажная дерматит	–	–	–	1	–	–	–	–
Другой	Язва роговицы	–	–	1	–	–	–	–	–
	Корень зуба абсцесс	–	1	–	–	–	–	–	–
	Атаксия	1	–	–	–	–	–	–	–
	Хромота	–	–	–	–	1	–	–	–
	Вестибулярный болезнь	–	–	–	1	–	–	–	–

Примечание: Данные представлены в виде количества собак, для которых сообщалось о каждом событии.

> 25 000 человек предпочли телмисартан плацебо, иАПФ, другим БРА, антигипертензивной лекарственной терапии, не блокирующей РААС, или отсутствию лекарств для улучшения протеинурии или альбуминурии.<sup>38</sup> Хотя в одном ветеринарном отчете описывается успешное применение телмисартана для лечения собаки с протеинурией, рефрактерной к терапии беназеприлом,<sup>39</sup> систематических данных об эффективности любого БРА для лечения протеинурии у собак на сегодняшний день недостаточно.

Когда было разработано настоящее исследование, использование комбинированной терапии ингибиторами АПФ/БРА было относительно распространенным в медицине и ассоциировалось с благоприятными гемодинамическими эффектами.<sup>40–44</sup> Поэтому мы также попытались оценить эффективность этой комбинации у собак с персистирующей протеинурией, несмотря на лечение «максимальными дозами» эналаприла или телмисартана. Совсем недавно исследования, оценивающие двойное ингибирование РААС у людей, сообщают о неспособности улучшить сердечно-сосудистые или почечные исходы и о повышенном риске побочных эффектов, несмотря на улучшение.

эффективность по сравнению с монотерапией.<sup>45-47</sup> Следовательно, комбинированная терапия иАПФ/БРА больше не является общей рекомендацией для лечения почечных или сердечно-сосудистых заболеваний человека. Результаты настоящего исследования вызывают аналогичные опасения в отношении собак. В то время как двойная блокада РААС приводила к снижению UPC на 0,5 у 100% и 44% собак, у которых он переносился, соответственно, у 31% собак, у которых он тестировался, развилось клинически значимое повышение Сг в течение 7 дней, при этом 1 (IRIS стадия 1 на исходном уровне) потребовалась госпитализация для лечения подозрение на острое повреждение почек.<sup>48</sup> Поэтому авторы советуют соблюдать осторожность при комбинировании этих препаратов, хотя следует отметить, что двойная терапия проводилась путем сочетания максимальных тестируемых доз одного блокатора РААС с начальной дозой другого. В 1 исследовании комбинация кандесартана и рамиприла в низких дозах каждого из них была безопасной и эффективной для снижения протеинурии у пациентов с прогрессирующей ХБП.<sup>42</sup> Будет ли то же самое верно для собак, еще предстоит изучить.

Азотемия, гиперкалиемия и острая почечная недостаточность являются хорошо описанными потенциальными побочными эффектами блокады РААС у пациентов с заболеваниями почек или сердца.<sup>49</sup> За исключением тех собак, на которых тестировалась комбинированная терапия, 6 собак (n = 4, получавших эналаприл и n = 2, получавших телмисартан) были исключены из настоящего исследования до 120-го дня из-за  $\Delta\%Cg > 30\%$  и в 1 случае выраженная гиперкалиемия. Из них 2 собаки (обе получали эналаприл) получали начальную дозу на момент удаления, а остальные получали более высокие дозы исследуемого препарата. Существенных различий в  $\Delta\%Cg$  или  $\Delta\%K$  между группами лечения в любой оцениваемый момент времени.

Настоящее исследование не было специально спланировано и не обладало достаточной мощностью для оценки относительного влияния телмисартана и эналаприла на САД. Тем не менее, исключая собак, получающих амлодипин (и, следовательно, собак с САД)  $\geq 180$  мм рт. ст.), наблюдалось значительно большее снижение САД у собак, получавших телмисартан, по сравнению с собаками, получавшими эналаприл, в несколько моментов времени исследования уже на 30-й день исследования. 5 собак с рефрактерной системной гипертензией.<sup>50</sup> Необходимы проспективные исследования на собаках со спонтанной гипертензией для изучения антигипертензивной эффективности этого препарата у этого вида.

Ang II модулирует эритропоэз, поскольку его передача сигналов регулирует почечную транскрипцию эритропоэтина, увеличивая пролиферацию ранних эритроидных предшественников.<sup>51-53</sup> В настоящем исследовании, хотя различия, наблюдаемые в течение фаз монотерапии, не достигли статистической значимости, у собак, получавших «потолочные» дозы телмисартана с добавлением эналаприла, наблюдалось большее снижение среднего Hct в течение месяца комбинированной терапии, чем у собак, получавших комбинированную терапию. Противоположное сочетание. Наблюдаемые изменения Hct редко были клинически значимыми. Тем не менее, дальнейшее исследование, включая измерение концентрации эритропоэтина в сыворотке у собак, получавших лечение, могло бы помочь прояснить влияние блокаторов РААС на гомеостаз эритроцитов у собак.

Есть несколько ограничений данного исследования. Поскольку биопсии почек не проводились, мы не можем описать наш образец с точки зрения конкретных гистологических диагнозов. Однако рандомизация лечения делает маловероятным, что собаки с определенными состояниями (например, иммунокомплексный гломерулонефрит)<sup>54</sup>, которые могут быть менее чувствительными к RAAS

торможение, чем другие, были непропорционально отнесены к конкретной лечебной группе. Вторым серьезным ограничением является отсутствие полного набора данных ежемесячных повторных проверок для всех собак, которые подошли к концу исследования. Поскольку регулярные переосмотры проводились только до достижения клинической цели UPC  $\leq 0,5$  (после чего собака не подвергалась повторной оценке до дня  $120 \pm 2$ ), наборы запланированных посещений между  $30 \pm 2$  и  $120 \pm 2$  днями исследования не включают данные о собаках, которые достигли этой цели в более ранний момент времени. Таким образом, сравнение медианы снижения UPC на 60-й и 90-й дни смещено в сторону «не ответивших», а доли собак, достигших заданной клинической цели в эти моменты времени, учитывают только собак, фактически повторно обследованных. Кроме того, количество собак, оцениваемых в эти моменты времени, относительно невелико, что влияет на возможность выявления различий в группах лечения во время этих посещений. Последнее ограничение заключается в том, что коммерчески доступная в настоящее время форма телмисартана сравнивалась с составной формой эналаприла. Однако, как описано в методах,<sup>32</sup> были предприняты некоторые меры для обеспечения надлежащего качества и сведения к минимуму изменчивости тестируемой суспензии эналаприла. Тестирование стабильности продукта суспензии эналаприла, использованной в настоящем исследовании, не проводилось. Поэтому качество товара не может быть подтверждено. Тем не менее, были доказательства фармакодинамического ответа у собак, получавших суспензию эналаприла отдельно и в комбинации с телмисартаном.

В заключение, после 30 дней терапии с использованием протестированных дозировок и составов лечение телмисартаном привело к большему процентному снижению UPC, чем лечение эналаприлом, а лечение телмисартаном привело к клинически значимому снижению UPC у большей части собак и за более короткий период времени. Для собак, у которых сохранялась протеинурия при приеме стандартных доз этих препаратов, антипротеинурические эффекты увеличения доз телмисартана были выше, чем у аналогично увеличивающихся доз эналаприла; однако эти данные ограничены меньшим количеством собак, оцененных на более поздних этапах настоящего исследования. Не наблюдалось четких различий в профилях безопасности этих препаратов при монотерапии.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Финансирование предоставлено Фондом животных Морриса, D15CA-307. Результаты этого исследования были частично представлены на форуме ACVIM 2019 г. в Финиксе, штат Аризона. Растворы телмисартана и плацебо были предоставлены компанией Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc. Авторы выражают благодарность Лизе Рено, Кэтрин Гувер, Линн Рис, Мелиссе Мартин, Кортни Эррера, Таре Денли, Итану Карстедту, Кирун Дентон и Кристин Мюллер за техническую поддержку. Авторы также благодарят докторов Роя Д. Бергхауса и Кевина Доббина, а также Хулиу Коцигит за помощь в статистическом анализе.

## ДЕКЛАРАЦИЯ О КОНФЛИКТЕ ИНТЕРЕСОВ

Д-р Бьянка Лоуренсо получила постдокторскую стипендию Берингер Ингельхайм. Доктора Аманда Коулман и Скотт Браун работали оплачиваемыми консультантами компании Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH.

ПРОТИВОМИКРОБНАЯ ДЕКЛАРАЦИЯ OFF-LABEL Авторы заявляют об отсутствии использования противомикробных препаратов не по прямому назначению.

ИНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЙ КОМИТЕТ ПО УХОДУ ЗА ЖИВОТНЫМИ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ (IACUS) ИЛИ ДРУГАЯ УТВЕРЖДАЮЩАЯ ДЕКЛАРАЦИЯ Одобрено Комитетом по клиническим исследованиям Колледжа ветеринарной медицины Университета Джорджии, номер одобрения CR-399.

## ДЕКЛАРАЦИЯ О ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ ЭТИКЕ

Авторы заявляют, что для этого исследования не требовалось одобрение этики человека.

## ОРЦИД

Бьянка Н. Лоренсу  <https://orcid.org/0000-0001-5249-4645>

Аманда Э. Коулман  <https://orcid.org/0000-0001-5476-5963>

Кейт Э. Криви  <https://orcid.org/0000-0003-4169-374X>

## ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. О'Нил Д.Г., Эллиот Дж., Черч Д.Б. и соавт. Хроническая болезнь почек у собак в ветеринарной практике Великобритании: распространенность, факторы риска и выживаемость. *J Vet Intern Med.* 2013;27:814-821.
2. Браун С.А. Лечение хронического заболевания почек. В: Эллиот Дж., Грауэр Г., ред. Руководство BSAVA по нефрологии и урологии собак и кошек. 2-е изд. Глостер, Англия: Британская ветеринарная ассоциация мелких животных; 2007: 223-230.
3. Macdougall DF, Cook T, Steward AP, Cattell V. Хроническая болезнь почек у собак: распространенность и типы гломерулонефрита у собак. *Малыш Инт.* 1986; 29:1144-1151.
4. Мюллер-Педдингхаус Р., Траутвайн Г. Спонтанный гломерулонефрит у собак: I. Классификация и иммунопатология. *Вет Патол.* 1977; 14:1-13.
5. Бартжес Дж.В. Хроническая болезнь почек у собак и кошек. *Вет Клин Смолл Аним.* 2012;42:669-692. ви.
6. Syme HM, Markwell PJ, Pfeiffer D, Elliott J. Выживаемость кошек с естественным течением хронической почечной недостаточности зависит от тяжести протеинурии. *J Vet Intern Med.* 2006; 20:528-535.
7. King JN, Tasker S, Gunn-Moore DA, Strehlau G, BENERIC (беназеприл при почечной недостаточности у кошек) Исследовательская группа. Прогностические факторы у кошек с хроническим заболеванием почек. *J Vet Intern Med.* 2007;21:906-916.
8. Джейкоб Ф., Ползин Д.Дж., Осборн, Калифорния, и соавт. Оценка связи между исходной протеинурией и заболеваемостью или смертностью у собак с естественной хронической почечной недостаточностью. *J Am Vet Med Assoc.* 2005 г.; 226:393-400.
9. Венер А., Хартманн К., Хиршбергер Дж. Связь между протеинурией, системной гипертензией и скоростью клубочковой фильтрации у собак с почечными и непочечными заболеваниями. *Ветеринар Рек.* 2008; 162:141-147.
10. Рудинский А.Дж., Харджес Л.М., Байрон Дж. и соавт. Факторы, связанные с выживаемостью собак с хроническим заболеванием почек. *J Vet Intern Med.* 2018;32: 1977-1982 гг.
11. Валли В.Е., Баумал Р., Торнер П. и соавт. Модификация диеты уменьшает расщепление базальных мембран клубочков и отсрочивает смерть из-за почечной недостаточности при наследственном нефрите, сцепленном с X-хромосомой у собак. *Лаборатория Инвест.* 1991 год; 65:67-73.
12. Grodecki KM, Gains MJ, Vaumal R, et al. Лечение X-сцепленного наследственного нефрита у самок с помощью ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). *J Комп Патол.* 1997; 117:209-225.
13. Браун С.А., Браун К.А., Кроуэлл В.А. и соавт. Влияние пищевых добавок с полиненасыщенными жирными кислотами на раннюю почечную недостаточность у собак. *J Lab Clin Med.* 2000;135:275-286.
14. Lees GE, Brown SA, Elliott J, Grauer GE, Vaden SL, Американский колледж ветеринарной медицины внутренних органов. Оценка и управление протеинурией у собак и кошек: Консенсусное заявление Форума ACVIM 2004 г. (маленькое животное). *J Vet Intern Med.* 2005;19:377-385.
15. Браун С.А., Эллиот Дж., Фрэнси Т. и др. Согласованные рекомендации по стандартной терапии гломерулярной болезни у собак. *J Vet Intern Med.* 2013;27:S27-S43.
16. Браун С.А., Финко Д.Р., Браун К.А. и др. Оценка эффектов ингибирования ангиотензинпревращающего фермента эналаприлом у собак с индуцированной хронической почечной недостаточностью. *Am J Vet Res.* 2003;64:321-327.
17. Грауэр Г.Ф., Греко Д.С., Гетци Д.М. и соавт. Эффекты эналаприла по сравнению с плацебо при лечении идиопатического гломерулонефрита у собак. *J Vet Intern Med.* 2000;14:526-533.
18. Парвинг Х.Х., Андерсен С., Якобсен П. и др. Блокаторы рецепторов ангиотензина при диабетической нефропатии: почечные и сердечно-сосудистые конечные точки. *Сем Нефрол.* 2004; 24:147-157.
19. Зандберген А.А., Багген М.Г., Ламбертс С.В. и соавт. Влияние лозартана на микроальбуминурию у нормотензивных больных сахарным диабетом 2 типа. Рандомизированное клиническое исследование. *Энн Интерн Мед.* 2003;139:90-96.
20. Парвинг Х.Х., Ленерт Х., Брокнер-Мортенсен Дж. и соавт. Влияние ирбесартана на развитие диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2 типа. *N Engl J Med.* 2001; 345:870-878.
21. Виберти Г., Уилдон Н.М. Снижение микроальбуминурии валсартаном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: эффект, не зависящий от артериального давления. *Тираж.* 2002;106:672-678.
22. Брюстер, Калифорнийский университет, Перазелла, Массачусетс. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и почки: влияние на заболевание почек. *Am J Med.* 2004; 116: 263-272.
23. Шмидер РЭ. Механизмы клинических преимуществ блокаторов рецепторов ангиотензина II. *Ам Дж Гиперт.* 2005;18:720-730.
24. Заман М.А., Опарил С., Калхун Д.А. Препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. *Диск с наркотиками Nat Rev.* 2002; 1:621-636.
25. УСП. USP General Chapter 795 Pharmaceutical Computing — нестерильные препараты. Фармакопея США, Инкорпорейтед; 2019.
26. Нахата М.С., Мороско Р.С., Хиппл Т.Ф. Стабильность малеата эналаприла в трех пероральных жидкостях, приготовленных импровизированно. *Am J Health Syst Pharm.* 1998;55:1155-1157.
27. Касас М, А - Иварез Х., Лусеро М.Дж. Физико-химическая стабильность каптоприла и экстенпоральные формы эналаприла для педиатрических пациентов. *Фарм Дев Технол.* 2015;20:271-278.
28. Аллен Л.В. мл., Эрикссон М.А. III. Стабильность алпрозолама, хлорохина фосфата, цизаприда, эналаприла малеата и гидралазин гидрохлорида в пероральных жидкостях, приготовленных импровизированно. *Am J Health Syst Pharm.* 1998;55:1915-1920.
29. Шлаттер Дж., Солнье Дж.Л. Стабильность растворов эналаприла, приготовленных из таблеток, в стерильной воде. *Ауст Дж. Хосп Фарм.* 1997; 27:395-397.
30. Boulton DW, Woods DJ, Fawcett JP, et al. Стабильность перорального раствора эналаприла малеата, приготовленного из таблеток. *Ауст Дж. Хосп Фарм.* 1994; 24:151-158.
31. Сосновска К., Винницка К., Чайковска-Косник А. Стабильность экстенпоральных суспензий малеата эналаприла для применения в педиатрии, приготовленных из коммерчески доступных таблеток. *Акта Пол Фарм.* 2009;66:e6.
32. Трисселл Л.А., Эшворт Л.Д., Эшворт Дж. Эналаприла малеат. 6-е изд. Вашингтон, округ Колумбия: Американская ассоциация фармацевтов; 2018: 216-218.
33. Риппли Р.К., Коннор Дж., Бойл Дж. и др. Фармакокинетическая оценка пероральной суспензии эналаприла для применения у детей. *Biopharm Drug Dispos.* 2000;21:339-344.
34. Уэллс Т., Риппли Р., Хогг Р. и др. Фармакокинетика эналаприла у детей и младенцев с артериальной гипертензией. *Дж. Клин Фармакол.* 2001; 41: 1064-1074.
35. Aciero MJ, Brown S, Coleman AE, et al. Согласованное заявление ACVIM: рекомендации по выявлению, оценке и лечению системной гипертензии у собак и кошек. *J Vet Intern Med.* 2018;32 (6):1803-1822.

36. ЛеВайн Д.Н., Чжан Д., Харрис Т. и соавт. Использование объединенных и серийных образцов мочи для измерения соотношения белок/креатинин в моче. *Ветеринар Клин Патол.* 2010;39:53-56.
37. ДеМец Д.Л., Лан Г. Подход с использованием альфа-функции расходов к анализу промежуточных данных. В: Талл П.Ф., изд. *Последние достижения в разработке и анализе клинических испытаний, лечения рака и исследованиях.* Бостон, Массачусетс: Springer; 1995:1-27.
38. Takagi H, Yamamoto H, Iwata K, Goto SN, Umemoto T, ALICE (Вселитературное исследование сердечно-сосудистых данных) Group. Влияние телмисартана на протеинурию или альбуминурию: метаанализ рандомизированных исследований. *Int J Кардиол.* 2013;167:1443-1449.
39. Багби А.С., Коулман А.Е., Ван А., Вуллок А.Д., Браун С.А. Лечение телмисартаном рефрактерной протеинурии у собак. *J Vet Intern Med.* 2014;28:1871-1874.
40. Yasumura Y, Miyatake K, Okamoto H, et al. Обоснование использования комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и ангиотензина  
Терапия блокаторами II рецепторов при сердечной недостаточности. *Цирк Дж.* 2004;68:361-366.
41. Барух Л., Ананд И., Коэн И.С., Цише С., Джадд Д., Кон Дж.Н. Усиление краткосрочных и долгосрочных гемодинамических и гормональных эффектов блокаторов рецепторов ангиотензина, добавленных к терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с сердечной недостаточностью. Исследовательская группа по сосудорасширяющим средствам при сердечной недостаточности (V-HeFT). *Тираж.* 1999;99:2658-2664.
42. Сонг Дж.Х., Ча С.Х., Ли Х.Дж. и др. Влияние низкой дозы двойной блокады ренин-ангиотензиновой системы на TGF-бета в моче у пациентов с диабетом 2 типа с прогрессирующим заболеванием почек. *Трансплантация нефрологического циферблата.* 2006 г.; 21:683-689.
43. Wolf G, Ritz E. Комбинированная терапия ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II для остановки прогрессирования хронического заболевания почек: патофизиология и показания. *Малыш Инт.* 2005;67:799-812.
44. Диллон Дж.Дж. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина при IgA-нефропатии. *Сем Нефрол.* 2004; 24: 218-224.
45. Мерсье К., Смит Х., Бидерман Дж. Ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. *Прим Уход.* 2014;41:765-778.
46. Филлипс К.О., Кашани А., Ко Д.К., Фрэнсис Г., Крумхольц Х.М. Побочные эффекты комбинации блокаторов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в отношении левого желудочка  
дисфункция: количественный обзор данных рандомизированных клинических испытаний. *Arch Intern Med.* 2007; 167:1930-1936.
47. Зифф О.Дж., Кович А., Голдсмит Д. Калибровка воздействия двойной блокады РААС на сердце и почки — баланс рисков и преимуществ. *Int J Clin Pract.* 2016;70:537-553.
48. Bridoux F, Hazzan M, Pallot J, et al. Острая почечная недостаточность после применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных без стеноза почечной артерии. *Трансплантация нефрологического циферблата.* 1992;7:100-104.
49. Тургут Ф., Балогун Р.А., Абдель-Рахман Э.М. Влияние блокады ренин-ангиотензиальдостероновой системы на почки у пожилых людей: преимущества и ограничения. *Clin J Am Soc Нефрол.* 2010;5:1330-1339.
50. Каро-Вадильо А., Даса-Гонсалес М.А., Гонсалес-Алонсо-Алегре Э., Родригес А., Гомес-Гарсия Дж. Эффект комбинации телмисартана и амлодипина у собак с гипертонией. *Ветеринар Rec Case Rep.* 2018;6:e000471.
51. Kim YC, Mungunsukh O, McCart EA, et al. Механизм регуляции эритропэтина ангиотензином II. *Мол Фармакол.* 2014;85:898-908.
52. Фройденталер С.М., Лучт И., Шенк Т., Бринк М., Глайтер С.Х. Дозозависимый эффект ангиотензина II на продукцию эритропэтина человека. *Арка Пфлюгера.* 2000;439:838-844.
53. Мруг М., Стопка Т., Юлиан Б.А., Прчал Дж.Ф., Прчал Дж.Т. Ангиотензин II стимулирует пролиферацию нормальных ранних эритроидных клеток-предшественников. *Джей Клини Инвест.* 1997; 100:2310-2314.
54. Schneider S, Cianciolo R, Nability M, et al. Распространенность гломерулонефритов иммунного комплекса у собак, подвергшихся биопсии при подозрении на гломерулярное заболевание: 501 случай (2007–2012 гг.). *J Vet Intern Med.* 2013;27:567-575.

Как цитировать эту статью: Лоуренсо Б.Н., Коулман А.Е., Браун С.А., Шмидт К.В., Паркански М.С., Криви К.Е. Эффективность телмисартана для лечения стойкой почечной протеинурии у собак: двойное рандомизированное клиническое исследование. *J Vet Intern Med.* 2020; 34: 2478–2496. <https://doi.org/10.1111/jvim.15958>